

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 42

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène DUCCEURJOLY

Né à Nogent-le-Rotrou, le 8 avril 1899

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

PHOSPHURE DE ZINC

ET DE

SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^e ÉDITEURS

16, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène DUCŒURJOLY

Né à Nogent-le-Rotrou, le 8 avril 1899

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

PHOSPHURE DE ZINC

ET DE

SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

Président: M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS

16, RUE RACINE, 15

1929

LE PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	{ DELBET.
	{ HARTMANN
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC. Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . . Physiologie.
 DONZÉLOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE. . . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 MULON. Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Fils. . Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.

MM.

RETTERRER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.
 N Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LERI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ Clinique chirurgicale;

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ

Professeur de Clinique Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine

*Hommages de respect et de pro-
fonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique
Médecin de la Pitié

*En le remerciant de l'honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A MON MAITRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

*Qui ne nous a jamais ménagé sa
bienveillance et sa sollicitude et qui
voudra bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse affection.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de profonde affection.

A MA FEMME

*Qui fut toujours pour moi, au cours
de mes études, une compagne dévouée.*

A MON FILS

A TOUS LES MIENS. A TOUS MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
PHOSPHURE DE ZINC
ET DE
SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

« Le phosphore est considéré comme un élément indispensable à la vie cellulaire. On peut dire que l'organisme tout entier baigne dans un milieu phosphoré, qu'il n'est pas une cellule de cet organisme qui puisse se développer et accomplir sa fonction sans le secours du phosphore. » Aussi n'est-il pas étonnant que, depuis longtemps déjà, on ait tenté de l'utiliser en thérapeutique.

La médication phosphorée a soulevé dans les annales médicales des discussions ardentes, ce qui prouve assez la complexité de ce sujet de physiologie pathologique. Aucun argument définitif, si on en juge d'après l'avis des thérapeutes de l'époque moderne, ne permet de considérer aujourd'hui cette question comme résolue. Si l'emploi du phosphore a été préconisé par des cliniciens célèbres (Gübler, Guéneau de Mussy, Trousseau)

— pour ne citer que quelques-uns parmi les principaux du siècle dernier — la compétence de certains avis contraires n'a pas manqué de jeter contre la médication phosphorée un discrédit réel. A côté de l'engouement des uns, les jugements de proscription des autres expliquent d'une manière suffisamment éloquente les raisons, qui ont fait abandonner le phosphore par un grand nombre de médecins.

C'est en 1669 que Brandt, alchimiste de Hambourg, en cherchant dans l'urine la pierre philosophale, y découvrit le phosphore que, d'après certains auteurs, un alchimiste arabe avait déjà retiré de l'urine au ^{xiii}^e siècle. La découverte de ce corps merveilleux fit beaucoup de bruit et Krauff qui avait acheté le secret d'extraire le phosphore des urines gagna une fortune en Angleterre et en Hanovre.

Plus tard, Kunkel en Allemagne, Bayle en Angleterre, Hellat et Rouelle en France (1737) firent connaître le mode de préparation du phosphore. En 1774, deux alchimistes suédois, Gahn et Scheele, le trouvèrent dans toutes les matières animales et parvinrent à l'extraire des os. C'est à dater de cette époque que le phosphore put être parfaitement étudié et qu'il fixa l'attention non seulement des chimistes, mais aussi des physiologistes et des médecins.

En 1721, Kunkel avait déjà, il est vrai, essayé le premier d'appliquer le phosphore à la thérapeutique et composa des pilules lumineuses, qui connurent un moment de célébrité en Allemagne. En 1733, Krammer l'utilisa contre l'épilepsie ; en 1779, après la publication

du travail de Brera sur l'emploi du phosphore dans les paralysies, Alphonse Leroy le conseilla dans le traitement des affections gouteuses et du rhumatisme. Enfin en 1815, à Strasbourg, Loebestein-Loebel publia un travail sur les effets du phosphore, ses propriétés physiques et chimiques, son mode d'administration, ses doses et ses indications thérapeutiques.

En 1830, Bayle écrivait : « Le phosphore a une telle efficacité contre certaines maladies qu'on a peine à comprendre pourquoi ce puissant médicament est rayé des traités modernes de matière médicale. »

Pour Bouchardat, dans son *Manuel de matière médicale* (1864) le phosphore est un excitant très puissant. Dans ses *Commentaires thérapeutiques du codex medicamentarius* (1868) Gübler partage le même avis. « Sous l'influence de la médication phosphorée, le pouls, écrit-il, devient plus plein, plus fréquent, l'activité mentale et le pouvoir musculaire s'accroissent, le sens génital s'exalte. »

A côté de ces louanges du phosphore, les critiques, les réticences ne manquent pas. Ouvrons de nouveau le formulaire de Bouchardat, *vade-mecum* de tous les praticiens de l'époque, voici ce que dit Bouchardat : « Il ne faut pas perdre de vue que c'est un médicament dangereux et qui exige beaucoup de prudence dans son emploi. Il peut produire des accidents, à cause de sa grande combustibilité, qu'on ne doit jamais perdre de vue. »

L'opinion exprimée par Trousseau et Pidoux dans leur *Traité de thérapeutique et matière médicale* (1877)

est aussi catégorique : « Les propriétés toxiques du phosphore sont très énergiques, il détermine la mort à faible dose ; ses effets physiologiques sont peu connus et ses applications thérapeutiques très restreintes. »

Pour Dujardin-Beaumetz, le phosphore est un « aphrodisiaque dangereux ». Dans un ouvrage sur le « phosphore pur » publié à Bruxelles en 1881 par le Dr Jules Félix, médecin de la Maison du Roi, il est possible de se rendre compte qu'à l'Université de Gand l'accord ne régnait pas sur la question de l'innocuité de la médication phosphorée.

Au début du siècle, l'emploi du phosphore en thérapeutique connaît un regain d'actualité ; les causes en sont multiples et se trouvent largement expliquées dans le livre *Les Médicaments* du Dr Martinet (1903). Les techniques histo-chimiques et physiologiques ont mis hors de contestation le rôle si important joué par le phosphore dans la vie cellulaire, les applications cliniques de la médication phosphorée ont donné les résultats les plus encourageants. Nicolaïdi en 1904 dans sa *Médication phosphorique* abonde dans le même sens.

Dans un opuscule intitulé « Pourquoi on délaisse le phosphore, pourquoi on devrait l'employer » (1898) le Dr Tavernier cherche lui aussi une explication de ce revirement d'opinion assez singulier.

Au début, le phosphore fut administré au hasard, sans règles précises, sans posologie fixe ; des déboires, des accidents graves excitèrent la méfiance des thérapeutes. Ces insuccès, le Dr Tavernier les attribue à une administration défectueuse du médicament.

Dans le formulaire de Gübler, le phosphore est prescrit sous la forme de teinture éthérée, de solution dans le sulfure de carbone, d'huile phosphorée ; or toutes les préparations, dans lesquelles le phosphore est dissous, apparaissent, suivant l'avis de l'auteur, comme de mauvaises préparations, qui méritent d'être rejetées. Restent seules deux préparations inscrites au Codex : l'huile phosphorée et le phosphure de zinc.

Malheureusement le phosphore s'oxyde rapidement au contact de toutes les huiles et devient alors inerte. Pour obtenir une préparation inaltérable, il faut que l'huile ait été préalablement chauffée à 250 degrés. Méhu l'a démontré après quatre années de recherches. C'est donc cette huile que le Codex a adoptée : huile d'amandes décolorée à 1 %. Qu'arrive-t-il le plus souvent ? Le pharmacien ne possédant pas habituellement l'huile du Codex, d'un usage assez restreint, se voit obligé de se servir simplement d'huile d'amandes douces ordinaire, si bien que la préparation énergique au début, devient successivement trop faible et enfin inerte. Les résultats obtenus ne peuvent être qu'incertains, incomplets et peu encourageants. De plus, l'huile phosphorée, même préparée après chauffage de l'huile à 250 degrés, est difficile à administrer au malade. On ne peut songer à l'incorporer aux aliments ou aux boissons, étant donné son goût détestable. Peut-on la donner dans une potion, une émulsion ? Son goût est encore un obstacle, le phosphore s'y altère rapidement et on perd tous les bénéfices de la stabilité primitive de l'huile. Mélangée à l'huile de foie de morue, un dosage

très exact est difficile et le Dr Tavernier cite le cas d'un enfant de 13 ans, mort à Honfleur à la suite de l'ingestion d'huile de foie de morue phosphorée, ordonnée par le médecin, à la dose de trois cuillerées par jour.

Devant de tels faits, il est facile de comprendre les craintes manifestées par certains à l'égard de l'huile phosphorée. Son altérabilité considérable a fait d'elle un médicament qui a pu être jugé dangereux ; cette considération a poussé les chimistes à chercher les principes actifs de la médication, dans une combinaison phosphorée très stable, sans mauvais goût, permettant un dosage parfait et une administration facile, que nous connaissons sous la forme de phosphure de zinc. En fait, le renouveau de la médication phosphorée semble dater de 1861, époque à laquelle Vigier réalisa cette préparation.

C'est ce dernier corps que nous nous proposons d'étudier dans le présent travail, en passant en revue l'histoire de sa découverte, sa préparation et en essayant de justifier son emploi :

1° Dans les asthénies sans origine bien définie, à la place des autres préparations phosphorées.

2° Dans certains cas de dysménorrhée.

3° Comme aphrodisiaque, dans l'impuissance génitale.

CHAPITRE PREMIER

LE PHOSPHURE DE ZINC

Sa découverte, sa préparation, son analyse
Les fleurs de Margraff.

La découverte du phosphure de zinc remonte à Margraff, de Berlin en 1740. Il chercha à combiner le phosphore aux principaux métaux connus à cette époque ; pour y arriver, il soumit à la distillation, dans une cornue de grès, le phosphore avec chaque métal en particulier. En ce qui concerne l'action combinée du phosphore et du zinc, il remarqua, après avoir étudié les différentes phases de l'opération, que le métal devenait plus « aigre », c'est-à-dire plus cassant. Il attribua cette transformation à sa combinaison avec le phosphore. Il obtint du zinc phosphoré, mais les moyens dont il disposait ne lui permirent pas de connaître dans quelles proportions le phosphore et le zinc entraient en combinaison.

En 1786, Bertrand Pelletier découvrit quelques phosphures métalliques, en soumettant à une forte chaleur, dans un creuset, un mélange intime d'acide phosphorique, de charbon et de métal. Quelques années après, il projeta du phosphore sur les métaux en fusion et

obtint ainsi plusieurs phosphures, parmi lesquels le phosphure de zinc.

Il faut arriver cent ans plus tard, pour voir naître un travail important sur les phosphures métalliques, celui de Vigier, dans sa thèse soutenue le 28 décembre 1861 devant l'Ecole de Pharmacie de Paris ; le premier il donna la composition, la formule du phosphure de zinc, les moyens de l'obtenir et quelques-unes de ses indications thérapeutiques. L'autorité de Dujardin-Beaumetz en fournit la meilleure preuve. A la séance de la Société de Thérapeutique de Paris du 5 juin 1868, il déclare en effet « *que personne ne met en doute la priorité de la découverte de M. Vigier.* »

Voulant préparer du phosphure de zinc, Vigier se servit de divers procédés ; un seul lui donna un produit pur et défini. Ce procédé est fondé sur *l'action de la vapeur de phosphore sur celle du zinc, dans une atmosphère d'hydrogène.*

On introduit dans un tube de porcelaine muni à chaque extrémité de deux petits ballons tubulés et placé sur un fourneau long et légèrement incliné, deux nacelles contenant l'une du zinc, l'autre du phosphore. La première est située au milieu du fourneau ; la deuxième en dehors, du côté où arrive un courant d'hydrogène sec. On chauffe la partie du tube où se trouve la nacelle contenant le zinc et lorsque le zinc entre en ébullition, on fait distiller le phosphore, au moyen d'une lampe à gaz ou de quelques charbons ardents. Les deux vapeurs de phosphore et de zinc se combinent avec un certain éclat et l'excès de phosphore se con-

dense dans le ballon inférieur. L'opération est terminée.

Si l'hydrogène n'est pas très sec, le phosphore se décompose à cette température et il se produit immédiatement de l'hydrogène phosphoré qu'on aperçoit au bout du tube de dégagement.

Quand le tube de porcelaine est refroidi, on le brise et l'on trouve alors dans la nacelle de beaux cristaux prismatiques, de 1 à 2 cm. de longueur, présentant un chatolement semblable à celui du bismuth, une autre matière grise, boursouflée, friable, enfin contre les parois du tube, encore des aiguilles prismatiques et une matière fondue, à cassure très brillante. L'analyse de ces trois produits a démontré à Vigier qu'ils ont la même composition et répondent à la formule $P^2 Zn^2$. C'est du phosphore de zinc sous ses trois états : cristallisé, boursouflé et fondu.

Pour obtenir du phosphore de zinc en grande quantité, Vigier conseille d'employer, au lieu d'un tube, deux cornues. Dans un fourneau on place une cornue de grès contenant du zinc et dans la tubulure de laquelle vient s'adapter le col recourbé d'une petite cornue de verre, également tubulée, et contenant du phosphore. Un courant d'hydrogène sec règne pendant toute la durée de l'opération. Les vapeurs de phosphore arrivent sur le zinc en ébullition et celles qui ne sont pas entrées en combinaison se condensent dans le récipient ; quand on casse la cornue, on trouve sa voûte tapissée de phosphore de zinc.

Dans la séance du 13 mai 1868 à la Société de Théra-

peutique de Paris, Proust s'élève contre la méthode de préparation de Vigier, qu'il qualifie de dangereuse. Selon lui, elle exige le maniement du phosphore dans un appareil chauffé à 600° , d'où résultent des complications et des dangers que la plus parfaite prudence et une grande habitude ne permettent pas d'écarter avec certitude.

En présence de ces considérations, Proust préconise une autre méthode, qui permet d'obtenir du phosphore de zinc sans courir de pareils risques, en *bannissant* l'emploi du phosphore libre. Ce procédé consiste à faire passer sur du zinc, porté au rouge, un courant d'hydrogène phosphoré, obtenu au moyen de phosphore de chaux et de l'acide chlorhydrique. Le phosphore de chaux, corps parfaitement maniable, se trouve à bas prix dans le commerce. Cette préparation fournirait un phosphore de zinc ayant la même composition et les mêmes propriétés que celui réalisé par Vigier.

L'appareil se compose de 3 vases et d'un tube de porcelaine communiquant entre eux par des tubes de verre et de caoutchouc. Le premier vase est un matras, dans lequel on a placé de l'azotite d'ammoniaque, qui donne naissance par la chaleur à de l'azote. Les deux autres sont deux flacons à trois tubulures. On y verse de l'eau et de l'acide chlorhydrique et par un gros tube plongeant on projette du phosphore de chaux. L'azote et l'hydrogène phosphoré ainsi dégagés sont entraînés l'un par l'autre, passent dans un flacon laveur et arrivent dans le tube en porcelaine. Ils rencontrent là une nacelle pleine de zinc et portée au rouge. L'hydrogène phos-

phoré laisse son phosphore au métal et à l'autre extrémité on recueille un mélange d'azote et d'hydrogène non phosphoré. L'expérience est terminée quand l'hydrogène phosphoré spontanément inflammable à l'air se dégage à la place de ce mélange d'hydrogène et d'azote.

Le Codex n'indique pas la manière de préparer le phosphure de zinc, il donne seulement sa composition et ses propriétés.

« Zinc (Phosphure de) ou Phosphure de Zinc cristallisé. Il contient 75, 88 parties de zinc et 24, 12 parties de phosphore. Il cristallise en prismes droits. Il constitue d'ordinaire une masse cristalline à cassure grenue et à éclat métallique. »

Le mode de préparation classique est le suivant :

On introduit dans une cornue de grès tubulée des fragments de zinc distillé et pur, qui occupent le quart environ de sa capacité ; on place la cornue dans un fourneau ordinaire et l'on fait arriver par son col un courant d'acide carbonique sec. Sur la tubulure, on pose un couvercle de creuset, fermant incomplètement son orifice et permettant à l'acide carbonique, qui traverse la cornue, de se dégager.

On chauffe la cornue et dès que le zinc est en ébullition on projette successivement par la tubulure dont on soulève le couvercle des petits fragments de phosphore, préalablement séchés. Il importe de poser le couvercle immédiatement après la projection, afin d'éviter toute perte de phosphure.

De temps en temps il est nécessaire de briser à l'aide

d'un petit ringard la croûte de phosphure de zinc formée, afin de soumettre une nouvelle couche de métal à l'action du phosphore. On termine l'opération en donnant à la cornue un fort coup de feu. Cette précaution est indispensable pour séparer le plus possible le phosphure de zinc du culot métallique de zinc presque pur qui se réunit au fond de la cornue. De plus, il faut réduire le phosphure de zinc en poudre très fine et conserver pour une autre opération les fragments de zinc qui résisteraient tant soit peu au pilon ; d'ailleurs le phosphure de zinc se pulvérise d'autant mieux qu'il se rapproche davantage de la formule $P^2 Zn^3$. Dans cet état, il ressemble au fer réduit par l'hydrogène.

Analyse du phosphure de zinc.

On prend un poids déterminé de phosphure et on le dissout dans l'acide nitrique pur. En traitant la dissolution par le sulfhydrate d'ammoniaque, le zinc est précipité à l'état de sulfure de zinc. Ce précipité lavé avec de l'eau chargée d'acide sulfhydrique est traité par l'acide chlorhydrique pur, qui le transforme en chlorure de zinc. Ce chlorure de zinc, traité lui-même par le carbonate de soude donne un précipité de carbonate de zinc qui, lavé, séché et calciné dans un creuset de platine, donne un certain poids d'oxyde de zinc, duquel on peut déduire celui du zinc.

D'autre part, les eaux sulfureuses contenant l'acide phosphorique, sont soumises à une évaporation ménagée. Quand la liqueur ne contient plus aucune trace de

sulfure, elle est versée dans un creuset de platine taré, contenant un poids connu d'oxyde de plomb. Il se fait du phosphate de plomb fondu. Le creuset étant pesé de nouveau, son augmentation de poids donne le poids d'acide phosphorique, duquel on déduit celui du phosphore qui s'était combiné au zinc.

Fleurs de Margraff.

Pendant la préparation du phosphure de zinc, il y a quelquefois une production accidentelle de petites houppes cristallines, d'un rouge orangé, dites « fleurs de Margraff » (du nom du chimiste de Berlin).

Margraff et Pelletier n'avaient pas pu éviter la formation de ces houppes et ne leur donnaient pour caractères, que la propriété de s'enflammer quand on les chauffe au contact de l'air et de fondre dans l'acide phosphorique.

Vigier observa ces petits cristaux à l'extrémité du tube de porcelaine qui lui avait servi à la fabrication du phosphure de zinc. Ces cristaux soumis à l'action de l'acide sulfurique ne subirent aucune altération ; l'acide chlorhydrique les attaqua légèrement ; l'acide nitrique au contraire les détruisit complètement. Cette dissolution ne contenait que du zinc et de l'acide phosphorique. Chauffés à 150° environ, sur une lame métallique, ils s'enflammèrent comme le phosphore et laissèrent un résidu de phosphate de zinc. Les fleurs de Margraff sont, d'après Vigier, du phosphate de zinc cristallisé, coloré par du phosphore rouge.

Vigier et Curie ont montré en 1868, que le phosphure de zinc a la propriété de se décomposer dans l'estomac en donnant naissance à de l'hydrogène phosphoré : 1,171 de phosphure de zinc doivent dégager 0,200 d'hydrogène phosphoré.

Le phosphure de zinc cristallisé et réduit en poudre fine contient chimiquement le quart de son poids de phosphore, ainsi que l'indique sa formule : P^2Zn^3 , et, chose extraordinaire, il n'agit toxicologiquement, que comme s'il en contenait le huitième, c'est-à-dire que, comme médicament et comme poison, *8 milligrammes de phosphure de zinc correspondent exactement à 1 milligramme de phosphore.*

Dans leurs expériences sur des animaux, les auteurs ont montré que la dose de 0 gr. 06 de phosphure de zinc est suffisante pour tuer un lapin de 6 kilos. Audessous de cette dose, l'animal se rétablit.

Comme il suffit pour tuer un lapin de ce poids de 0 gr. 007 à 0 gr. 008 de phosphore dissous dans l'huile, ils ont établi que le phosphure de zinc n'agit pas comme la quantité totale, mais seulement comme la moitié du phosphore qu'il contient chimiquement.

Vigier et Curie ont cherché à expliquer cette particularité; pour eux, dans la décomposition du phosphure de zinc par l'acide chlorhydrique de l'estomac, une grande partie du produit, la moitié probablement, passe à l'état d'hypophosphite de zinc, sel absolument inactif à cette dose et l'autre partie à l'état de chlorure de zinc et d'hydrogène phosphoré. En se servant d'un tube à essai et en se mettant dans des conditions aussi iden-

tiques que possible à celles de l'estomac, ils ont obtenu de l'hypophosphite de zinc soluble, qu'ils ont fait immédiatement passer à l'état de phosphate, avec un peu de chlore. Ils prirent un tube fermé contenant un peu d'huile de naphte, ils y introduisirent un morceau de sodium gros comme un haricot et un morceau un peu moins volumineux de phosphore. Ils chauffèrent jusqu'à près de 100°. Ils virent les deux corps se combiner énergiquement ; ils décantèrent l'huile de naphte et la matière noirâtre, qui garnissait le fond du tube, était du phosphure de sodium ($P Na^3$). Ce phosphure mis au contact de l'eau se décomposa avec impétuosité et donna production à une grande quantité d'hydrogène phosphoré inflammable et à de l'hypophosphite de soude, que l'on a trouvé dissous dans l'eau.

Les mêmes auteurs ont signalé en 1875, à la Société de Thérapeutique, que l'action du phosphure de zinc est plus prompte que celle du phosphore. Cette rapide absorption de l'hydrogène phosphoré leur a été prouvée en administrant à des lapins une dose exagérée de phosphure de zinc et à d'autres lapins du même poids la même proportion de phosphore dissous dans de l'huile, et en constatant une survie plus longue chez les derniers.

Chez l'homme, le phosphure de zinc serait toxique à la dose de 1 gramme.

CHAPITRE III

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

En clinique, dans la seconde moitié du siècle dernier, les applications du phosphure de zinc sont très nombreuses. Elles semblent relever principalement de deux grands groupes pathologiques : maladies du système nerveux et maladies de la nutrition. Ce sont tout d'abord les paralysies, qui sont traitées par le phosphure de zinc. Tantôt il s'agit de paralysies d'origine centrale, liées en particulier à des hémorragies cérébrales, tantôt il s'agit de paralysies infantiles, tantôt, enfin et surtout, de paralysies périphériques, alcooliques, saturnines, arsenicales et Guéneau de Mussy cite des améliorations notables dans le traitement du tremblement mercuriel. En 1868, Dujardin-Beaumetz, dans une série de communications faites à la Société de Thérapeutique, signale les bons effets de la médication phosphorée, sous la forme de phosphure de zinc, dans l'ataxie locomotrice.

Une autre série d'affections nerveuses, dans le traitement desquelles le phosphure de zinc est préconisé, est constituée par les névralgies. Les variétés les plus diverses d'entre elles, névralgies faciales, sciatiques, sont

d'après les auteurs favorablement influencées par le phosphure de zinc. Le Dr Sanger, en Angleterre, publie en 1873 dans le *British Medical* 40 cas de guérison.

Contre la chlorose, contre l'anémie, contre l'asthénie nerveuse sans origine bien définie, plusieurs cliniciens du siècle dernier accordent au phosphure de zinc une action presque spécifique. Vigier et Curie insistent longuement sur son action dans les métrorragies, les aménorrhées et dysménorrhées et publient un certain nombre d'observations concluantes.

Pour Dujardin-Beaumetz et Trousseau, le phosphure de zinc est doué d'un pouvoir aphrodisiaque. Contrairement à des opinions diamétralement opposées, ils le considèrent comme un médicament actif de l'impuissance virile.

Un dernier groupe d'affections diathésiques à manifestations multiples, l'arthritisme, offre enfin au phosphure de zinc un champ assez vaste de recherches et d'expérimentation.

Plus près de nous, l'emploi simultané du phosphure de zinc et de l'arséniate de strychnine, fournit à Cabotiaux quelques observations heureuses dans le traitement du surmenage intellectuel et dans sa thèse très documentée, Mme Pauchet-Souffland, traitant du rachitisme, accorde sa préférence au phosphure de zinc, en remplacement de l'huile phosphorée, dont la facile altération en rend l'emploi délicat, si ce n'est même dangereux.

Devant une si grande variété d'applications thérapeutiques, nous avons cru devoir limiter nos essais aux cas où les effets du phosphure de zinc sont le mieux

appropriés et les plus sûrs. Nous avons tout d'abord orienté notre expérimentation vers le traitement de l'*asthénie nerveuse*, qui semble bien être la première indication de la médication phosphorée. Dans l'asthénie, le phosphure de zinc nous a paru être un médicament de grande puissance. Il agit comme un excitant très actif, dont la promptitude d'action mérite d'être signalée.

Chez des malades présentant une lassitude générale incoercible, des phénomènes de dépression psychique d'une acuité très marquée, nous avons été heureux de pouvoir constater une amélioration notable, dès les premiers jours du traitement, la où en dépit du fer, de la kola, de la strychnine, de la suralimentation, les malades n'avaient éprouvé aucun changement dans leur état. La plupart d'entre eux ont accusé dans un laps de temps relativement court (6 à 8 jours) une impression de bien-être général très net, un accroissement de leur pouvoir musculaire et de leur activité mentale, et fait curieux qui n'a jamais manqué de les surprendre, ils subissaient l'heureux effet d'un contentement, d'une satisfaction toute particulière, qui pousse parfois les malades — nous en avons eu deux exemples — à réclamer la continuation du traitement. Selon l'expression de Gübler « le tour d'esprit devient gai », l'organisme semble plus souple et plus dispos.

M. Martinet dans son livre « Les Médicaments » a déjà montré, par des observations fécondes en résultats, que ces faits ont pour sanction logique l'administration de préparations phosphorées diverses dans tous les cas où l'usure nerveuse est évidente ou probable.

Malheureusement les préparations phosphorées utilisées en thérapeutique présentent le plus souvent des inconvénients tels, qu'ils élèvent un sérieux obstacle à l'emploi du phosphore : ou ces préparations sont répugnantes au goût ou elles sont infidèles, quand elles ne sont pas l'une et l'autre à la fois. Aussi nous avons cru pouvoir nous permettre d'insister sur un mode d'administration du phosphore au moyen du phosphure de zinc, médicament d'autant plus recommandable que sa présentation pilulaire assure le double avantage d'une médication phosphorée, intensive tout d'abord et permettant ensuite l'élimination à coup sûr, des inconvénients, que nous avons déjà signalés. Son administration facile, son absence de saveur, sont autant de qualités appréciées à juste raison par les malades, son fractionnement très commode, son dosage rigoureux, sa conservation indéfinie, sont autant de qualités dignes d'être appréciées par le médecin, sûr de trouver un médicament actif ayant fait ses preuves et sans danger.

Reprenant les idées de Vigier et de Curie, nous avons étudié l'action du phosphure de zinc dans les aménorrhées et les dysménorrhées. Nous avons pu grouper un certain nombre d'observations à la suite desquelles le phosphure de zinc nous est apparu comme un emménagogue indirect, au même titre que le fer, l'arsenic. Il semble faciliter le retour des règles chez les jeunes filles fatiguées, anémiées, chlorotiques, en s'attaquant à un mauvais état général, dont l'aménorrhée et la dysménorrhée ne représentent qu'une manifestation

secondaire ; en atténuant l'état chlorotique, il tend à régulariser par celà-même la fonction menstruelle, d'une manière indirecte, mais néanmoins efficace.

Des résultats encourageants ont été obtenus. La où les règles étaient trop espacées, trop peu abondantes, précédées de douleurs le plus souvent violentes, le phosphure de zinc a exercé sans conteste une action, dont l'efficacité et la rapidité n'ont pas manqué de nous surprendre. La plupart des malades traitées avec succès ont été des jeunes filles éprouvant sans raison initiale appréciable, d'ordre pathologique, des retards de règles considérables ou dont les règles étaient diminuées, en intensité, en durée. A l'occasion de la menstruation, elles percevaient des sensations douloureuses, d'une acuité parfois très vive, au niveau des organes génitaux internes, des régions lombaires, sacro-iliaques, dans les membres inférieurs.

L'apparition de leurs règles était parfois accompagnée de migraines violentes, de nausées, même comme chez l'une d'entre elles, de vomissements, obligeant la malade à garder le lit. La pression artérielle a été généralement basse, cependant sans hypotension caractérisée.

Le phosphure de zinc nous a donné des résultats positifs là où le fer et l'arsenic étaient restés sans effet appréciable ou n'avaient produit qu'une amélioration minime. Dans les cas simples, celui par exemple d'une jeune fille mal réglée, ayant chaque mois un retard plus ou moins marqué, nous avons obtenu une régularisation de la fonction.

Dans le cas de règles trop fréquentes, de ménorragies, de règles de trop longue durée et de douleurs liées à un flux trop abondant, la médication par le phosphure de zinc n'a pas montré d'efficacité.

Enfin — et c'est l'objet principal de ce travail — nous avons recherché, si le phosphure de zinc est véritablement doué de propriétés aphrodisiaques et si son emploi est justifié contre l'impuissance virile. A ce point de vue, les idées sont très partagées et dans les communications — fort peu nombreuses d'ailleurs — faites à ce sujet, il est bien difficile, au milieu d'opinions contradictoires, d'établir une conclusion favorable.

Pour Gübler, le phosphure de zinc a une renommée que l'expérience ne semble pas confirmer « *C'est surtout contre l'impuissance virile que cet agent a été préconisé, bien qu'il ait rarement répondu à l'attente du médecin ou qu'il n'ait donné que des succès éphémères* ».

Berlioz dans son manuel de thérapeutique (1901) constate que malgré sa réputation d'être aphrodisiaque, aucune observation ne prouve son efficacité. C'est la même opinion, que nous trouvons exprimée dans le manuel de Bouchardat. Par contre, dans leur « *Traité de thérapeutique et de matière médicale* » — édition de 1877 — Trousseau et Pidoux accordent au phosphure de zinc une propriété, qui semble justifier son emploi dans l'impuissance ; ils nous donnent les raisons, qui ont poussé Delpech, médecin de l'hôpital Necker, à le préconiser dans cette affection. Delpech faisant connaître les accidents, qui surviennent chez les ouvriers en caoutchouc vulcanisé et chez toutes les personnes,

qui font usage de sulfure de carbone, pensait qu'en raison de l'action dissolvante du sulfure de carbone par rapport au phosphore, l'on pouvait rattacher les accidents cérébraux constatés chez les ouvriers en caoutchouc « à une diminution dans la quantité des matières grasses phosphorées de la masse cérébrale » De là, les essais de médication phosphorée pour combattre les désordres nerveux de l'anaphrodisie ; l'auteur signale l'apparition d'érections plus fréquentes sous l'influence favorable du traitement. Moutard Martin à la Société de Thérapeutique, cite le cas d'un malade atteint d'ataxie locomotrice et traité par Pidoux par le phosphure de zinc ; des érections, nulles depuis plus de 9 mois, sont réapparues.

Devant des avis aussi contradictoires, des opinions aussi opposées, *que devons-nous penser de l'action du phosphure de zinc dans l'impuissance virile ?*

La puissance génitale repose sur quatre fonctions : le désir sexuel, l'érection, l'éjaculation et l'orgasme. Il y a impuissance, chaque fois qu'une de ces fonctions fait défaut ou est l'objet d'un trouble quelconque. Certains auteurs ont pu même admettre que la fatigue excessive, qui chez certains malades suit le coït, constitue elle aussi un trouble de la puissance sexuelle. Les causes de l'impuissance, quoique extrêmement variées, sont connues aujourd'hui, en raison des nombreux travaux qu'elles ont suscités.

Au point de vue étiologique et clinique, nous devons citer les maladies organiques du système nerveux et parmi ces affections, le tabes joue un rôle essentiel.

Nous savons que les troubles génito-urinaires sont les plus importants parmi les signes subjectifs accusés par les malades ; ces troubles se caractérisent parfois dès le début par des phénomènes aphrodisiaques : coït fréquent, pertes séminales, remplacés bientôt par des signes de dépression : anaphrodisie et impuissance. Le phosphore de zinc est-il capable de combattre ces symptômes ? Vigier ne le croit pas. Nous avons utilisé le phosphore de zinc chez trois tabétiques sans la moindre amélioration : son inefficacité devant des lésions médullaires d'une telle importance n'est pas d'ailleurs de nature à nous surprendre.

Les affections génito-urinaires sont, elles-aussi, une cause importante d'impuissance. Dans les urétrites, les prostatites chroniques, les rétrécissements et lésions de l'uretère postérieur, et du veru montanum, dans les affections des vésicules séminales, les épididymites, les orchites, varicocèles, l'induration des corps caverneux, l'impuissance se trouve toujours liée à des lésions strictement locales et pour la guérir, ce sont ces lésions locales qu'il faut soigner.

L'impuissance consécutive à une maladie de la nutrition, arthritisme, diabète, albuminurie, obésité surtout est loin d'être rare. Un régime alimentaire sera ici la base du traitement.

Reste deux grands groupes d'impuissants :

1^o *Les impuissants neurasthéniques et psychasténiques (neurasthénie génitale ou sexuelle).*

2^o *Les impuissants d'origine psychique pure (impuissance essentielle, impuissance émotive).*

On les traite trop facilement « comme de véritables parias de la médecine, comme des malades pour le soulagement desquels il n'y a rien à faire, alors qu'au contraire nous pouvons leur apporter l'atténuation de leurs maux ».

CHAPITRE IV

POSOLOGIE. MODE D'ADMINISTRATION DURÉE DE LA MÉDICATION

Vigier et Curie considèrent que 2 à 4 pilules de 4 milligrammes de phosphure de zinc par jour suffisent comme médicament. Ils n'ont jamais vu les doses élevées et continues réussir. Pour eux, il est dangereux et inutile de s'approcher de la dose toxique ; voici les résultats des expériences, qu'ils firent sur eux-mêmes : des pilules de 8 milligrammes de phosphure de zinc, représentant 2 milligrammes de phosphore théorique et 1 milligramme de phosphore actif, donnent parfois des renvois alliacés, assez faibles d'ailleurs pour que les personnes auxquelles ils en ont fait prendre, sans les prévenir, ne s'en soient jamais aperçues. A une dose plus élevée, les renvois sont plus sensibles. Ils prirent jusqu'à 0 gr. 10 de phosphure de zinc à la fois. Le premier jour ils ont ressenti un poids sur l'estomac, qui s'est dissipé après quelques heures. Le deuxième jour, avec une dose semblable, le sentiment de pesanteur à l'estomac a été suivi d'un vomissement. Ils estiment donc qu'on peut prendre impunément des pilules de phosphure de zinc de 0 gr.008, représentant

donc 0 gr 001 de phosphore actif, jusqu'à concurrence de 4 à 5 milligrammes de phosphore actif, dose que l'on ne doit pas dépasser.

Le phosphore étant un médicament, qui semble s'accumuler dans l'économie, il faut mettre une certaine prudence dans l'augmentation progressive des doses. Aussi, toutes les fois que par une circonstance ou une autre on a cessé l'usage du phosphore momentanément il ne faut jamais reprendre d'emblée ce médicament à la dose à laquelle on s'était progressivement élevé, mais recommencer l'administration du phosphore à une dose relativement faible, correspondant à un ou deux milligrammes de phosphore par jour.

Enfin, pour les mêmes raisons, il est prudent de ne pas continuer au-delà de 15 jours de traitement l'emploi du phosphore de zinc, pour recommencer au bout de 10 ou 12 jours de repos.

Deux de nos malades ont éprouvé des douleurs abdominales avec diarrhée au 19^e jour de traitement à la dose de 8 pilules de 0 gr. 004 de phosphore par jour, alors que prenant pendant 15 jours les mêmes doses à plusieurs reprises et après des intervalles de repos les malades n'ont éprouvé aucun trouble digestif.

Il est donc dangereux de dépasser la dose correspondant à 4 milligrammes de phosphore actif par jour. Une dose supérieure produit des phénomènes d'intolérance, qui nuisent à l'action et obligent à cesser l'administration du médicament.

Comme beaucoup de médicaments, le phosphore de zinc doit être pris au début des repas ; l'estomac n'en

reçoit aucune atteinte. Trousseau rapporte des expériences de Gübler. Mettant comparativement dans un tube de la pepsine, de la viande crue et du phosphure de zinc et dans un autre tube rien que de la viande crue et de la pepsine, il vit au bout de peu de temps la digestion artificielle commencer dans le deuxième tube alors qu'aucun changement ne s'observait dans le tube contenant du $P^2 Zn^3$. D'où la conclusion pour Gübler d'administrer le phosphure au commencement des repas, où la quantité de pepsine produite sera assez considérable pour n'être pas arrêtée dans son action par le phosphore.

Une condition essentielle, c'est de préparer ce produit avec du zinc distillé et chimiquement pur et non avec celui du commerce, qui contient toujours du plomb. Vigier ayant analysé des phosphures de zinc de diverses fabriques, a vu que tous contenaient 2 à 3 % de phosphure de plomb.

Nous avons employé dans notre expérimentation des granules répondant à la formule suivante .

Phosphure de zinc cristallisé.....	0 gr. 004
Gomme arabique.....	0 gr. 008
Glycérine.....	0 gr. 004
Poudre de réglisse.....	0 gr. 037

Dans l'asthénie, chez les déprimés, dans la dysménorrhée et l'aménorrhée des jeunes filles, nous donnons à chacun des 2 principaux repas 2 granules, soit 4 par jour, pendant 10 jours. Dans les cas réagissant moins bien au médicament, nous commençons par cette dose que nous continuons pendant 5 jours et nous augmen-

tons la dose de 2 pilules par jour, soit 6 granules par jour pendant les 5 derniers jours. Repos 10 jours et reprise du traitement.

Dans le *British Medical* (1875) le Dr Sanger écrit qu'il observe quelquefois chez ses malades une excitation génésique sous l'influence du phosphure de zinc. Quand ce phénomène se présente il le considère comme un signe prouvant que la dose est trop forte et qu'il faut la diminuer. L'expérience nous ayant montré que, dans l'impuissance virile (dans la forme que nous avons décrite précédemment), les doses faibles ne produisent aucun effet aphrodisiaque et que l'action ne se fait sentir qu'au bout d'un certain temps, nous n'avons pas hésité à essayer des doses plus fortes et continues.

Nous donnons à nos malades deux granules à chaque repas pendant 2 jours, 3 granules à chaque repas pendant 3 jours, et 4 pendant 10 jours, soit 8 granules pendant les derniers 10 jours. Au bout des 15 jours, repos, puis reprise du traitement après 10 jours, par les mêmes doses progressives. Au delà de 15 jours il n'y a aucun avantage à prolonger le traitement. Le 18^e et 19^e jour, nous avons vu s'installer des troubles digestifs, qui nous ont obligés à suspendre le traitement. Une suspension de 10 jours est toujours suffisante pour que l'élimination soit complète.

CHAPITRE V

LE ZINC EST-IL INTRODUIT INUTILEMENT DANS L'ORGANISME ?

Si la plupart des auteurs refusent au phosphore toute action thérapeutique contre l'impuissance virile, la combinaison du phosphore et du zinc, il faut bien le reconnaître, en tant qu'agent aphrodisiaque, a pu rallier nombre de suffrages.

Il est intéressant de se demander si, dans cette combinaison chimique présentant entre autres une propriété, que l'on refuse au phosphore seul, le zinc joue un rôle actif ou si le zinc est, sous cette forme, introduit inutilement dans l'organisme. Ce n'est pas sans une légitime appréhension que nous nous posons cette question, devant l'impossibilité de pouvoir à l'heure actuelle rassembler les éléments d'une réponse satisfaisante. Le zinc, au point de vue physiologique et biologique est un métal nouveau ; il a été depuis cinquante ans et particulièrement durant ces dernières années, l'objet d'études nombreuses et fort intéressantes et nous ne pouvons aujourd'hui qu'entrevoir le rôle primordial qu'il joue, à côté de l'arsenic, du nickel, du cobalt, dans le métabolisme cellulaire.

Néanmoins nous avons pensé que quelques considérations sur la physiologie du zinc, trouveraient ici leur place.

Dans un ouvrage justement célèbre, paru il y a soixante ans, dans sa thèse *Etudes chimiques sur la Végétation*, Raulin en 1870 fit ranger à côté du potassium, du calcium, du fer, un métal dont on n'avait pas soupçonné jusqu'alors l'importance biologique : ce métal était le zinc.

Raulin a pu démontrer que ce métal introduit à dose très faible dans les milieux artificiels, où se développe l'*aspergillus*, permet une végétation abondante alors que le développement est impossible ou donne lieu à des générations chétives, quand le métal est absent ou en quantité insuffisante.

Il vit le fer et le zinc élever dans de grandes proportions le poids des récoltes. Les rapports des poids des récoltes avec et sans zinc oscillent entre 2 et 4,6 ; ceux des récoltes avec et sans fer entre 1,4 et 2,7. En calculant le rapport qui existe entre le poids de fer et le poids de zinc ajouté dans le milieu artificiel et l'augmentation de la récolte qui résulte de cette addition, il trouve qu'un gramme de zinc suffit à augmenter la récolte de 953 grammes et un gramme de fer de 857 grammes. Suivant l'expression de M. Javillier dans sa thèse *Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux* (Paris, 1908), *l'intervention de ces éléments en proportions aussi petites pour former des poids de matière organique aussi grands est assurément très remarquable.*

Ces éléments rares des plantes se comportent, selon lui, *comme des agents actifs, indispensables au jeu de certaines réactions biologiques, comme des agents catalytiques*, interprétation qui lui semble recevoir de l'action du manganèse une vérification éloquente.

Sans doute, M. H. Coupin, en 1903, répétant les expériences de Raulin, aboutit à des résultats et des conclusions diamétralement opposés, puisqu'il n'hésita pas à affirmer non seulement que le sulfate de zinc est inutile au développement de l'aspergillus, mais à lui attribuer même une action nuisible. Avec lui, toute culture privée de zinc prit une avance manifeste sur celles qui en renfermaient, contrairement à l'opinion de Raulin.

M. Javillier fit justice des critiques de M. Coupin et trancha la question ; le résultat de ses expériences vint confirmer et au delà les conclusions de Raulin. Il expérimenta l'action du zinc sur dix cultures ; pour les aspergillus de la série qui comportait du zinc, il donna les poids suivants :

4 gr. 39, 4 gr. 10, 4 gr. 27, 4 gr. 47, 4 gr. 43
tandis que pour les aspergillus de la série, qui ne comportait pas de zinc, les chiffres furent les suivants :

1 gr. 46, 1 gr. 80. 1 gr. 45, 1 gr. 61, 1 gr. 65.

Les cultures avec zinc ont atteint en 4 jours un poids près de 3 fois supérieur à celui des cultures sans zinc ; la privation de ce métal entraîne donc chez l'aspergillus tout un ensemble de modifications morphologiques et physiologiques et prouve que le zinc est bien pour cette moisissure un aliment nécessaire.

Ces différentes observations ont autorisé M. Delezenne à considérer le zinc, non comme un élément accidentel, mais comme un métal largement diffusé dans tout le règne végétal et aussi important que le calcium, le magnésium et le fer. Il montra de plus que le zinc est un constituant normal de tout organisme vivant en signalant sa présence chez les animaux, chez l'homme.

Dans le sang de l'homme il a trouvé 20 milligrammes de zinc par litre. Chez le chien, le cheval, le bœuf, le cobaye, le lapin, la teneur du sang varie de 15 milligrammes à 26 milligrammes par litre. Le taux du calcium lui-même est à peine deux ou trois fois plus élevé. Fait curieux on trouve toujours ce métal en quantités appréciables dans le sang et à un taux plus considérable encore dans les organes.

Dans les viscères de l'homme, M. Giaya a trouvé pour la totalité des organes chez l'enfant de trois mois : 9 milligrammes de zinc ; chez les sujets jeunes : 76 et 85 milligrammes ; chez une femme de 24 ans : 110 milligrammes. G. Bertrand et Vladesco ont trouvé dans les organes reproducteurs de l'homme des quantités de 6 et 7 milligrammes dans les testicules, 9,4 et 11,3 milligrammes dans la prostate. Parmi les viscères animaux, les centres nerveux et le thymus en contiennent une proportion assez considérable. M. Delezenne a trouvé près de 1 décigramme par kilogramme de matières fraîches. La rate et le muscle sont les plus pauvres ; le foie, le pancréas, le rein, se placent entre ces deux extrêmes.

La presque totalité du zinc sanguin est contenue dans

les globules blancs ; la pathologie en fournit d'ailleurs la preuve : dans le sang des leucémiques, excessivement riche en leucocytes, la teneur en zinc s'élève toujours. Il est probable que le métal se trouve en combinaison dans quelque complexe organique ; nous ne savons rien à l'heure actuelle sur la nature de cette combinaison et les recherches en cours apporteront sans doute bientôt des faits intéressants sur ce sujet.

Quand on détruit avec les précautions d'usage la matière organique de tout être vivant, les analyses chimiques décèlent la présence du zinc dans tous les cas. Les physiologistes étaient tout naturellement poussés à rechercher le rôle de ce métal dans l'organisme.

MM. Bertrand et Vladesco ont commencé à étudier l'influence du zinc sur la croissance des animaux. Ils ont montré en 1921 que l'âge est la ou une des causes dont dépendent les différences de richesses en zinc de l'organisme. Pour eux, *la conclusion la plus générale, mais non absolue, qui se dégage des résultats de leurs expériences, est que la teneur du corps en zinc présente un maximum dans le jeune âge.*

L'expérimentation apprend encore à MM. Bertrand et Benzon, en 1922, que des animaux nourris avec un régime synthétique sans zinc augmentent moins de poids et meurent plus rapidement que des animaux soumis à un régime, auquel on ajoute un sel de zinc. Les expériences ont consisté à composer deux lots de souris d'une même portée, nourries comparativement avec des aliments débarrassés de zinc, et avec les mêmes aliments additionnés d'une quantité connue et

très petite de ce métal. La première difficulté à résoudre a été de préparer des aliments assez purs pour ne pas fournir de zinc au lot carencé pendant la durée d'une expérience ; une telle purification a entraîné comme conséquence inévitable la soustraction de facteurs alimentaires importants connus sous le nom de vitamines. Ne pouvant ajouter certains de ces facteurs aux aliments purifiés, par exemple le facteur B sous la forme d'extrait de levure, sans introduire en même temps un peu de zinc, les auteurs ont dû se résoudre à priver les animaux de ces éléments et à les soumettre à un régime particulièrement carencé, malgré tous les risques de terminaison fatale, qui en découlent.

Les souris mises en expériences ont été séparées de leur mère au moment du sevrage, à l'âge d'environ 3 semaines. Elles ont été placées isolément dans des bocalx munis d'un couvercle de verre, ce couvercle étant perforé pour les besoins de la respiration. Une sorte de pipette passant à travers le couvercle fournissait de l'eau pure à la souris pour étancher sa soif. Comme aliments, les animaux ont reçu par portions renouvelées et à discrétion, des petits pains préparés avec un mélange de matières organiques et minérales, purifiées avec le plus grand soin. A ce mélange on avait ajouté pour l'un des lots 0 gr. 01 de zinc cristallisé, de manière que 100 grammes de petits pains terminés à 10 % d'eau renferment 2 milligrammes de zinc.

Les expériences ont porté sur 20 souris. Nous croyons intéressant de donner les chiffres fournis par ces différentes expériences.

Série A. — Début le 3 avril avec des souris grises nées le 10 mars.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans zinc, femelle.	9 gr. 35	7 gr. 50	24 gr. 60	14 jours
Sans zinc, mâle...	9 gr. 00	8 gr. 00	9 gr. 75	5 —
Avec zinc, mâle...	10 gr. 55	6 gr. 25	33 gr. 80	20 —
Avec zinc, femelle.	9 gr. 05	6 gr. 90	35 gr. 20	21 —

Série B. — Début le 18 avril, avec des souris blanches nées le 24 mars.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans zinc, mâle ..	6 gr. 50	6 gr. 20	30 gr.	17 jours
Sans zinc, femelle.	6 gr.	5 gr. 50	29 gr. 65	15 —
Avec zinc, femelle	6 gr. 50	5 gr. 85	32 gr. 50	22 —
Avec zinc, mâle ..	6 gr. 50	5 gr. 70	34 gr. 65	24 —

Série C. — Début le 13 mai, avec des souris nées le 20 avril.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans zinc, sexe indifférencié	5 gr. 75	4 gr. 30	4 gr.	9 jours
Sans zinc, mâle...	6 gr. 50	3 gr. 75	12 gr. 20	19 —
Sans zinc, femelle.	7 gr.	4 gr. 45	12 gr. 00	18 —
Avec zinc, mâle ..	7 gr. 20	5 gr. 00	19 gr. 90	24 —
Avec zinc, femelle.	6 gr. 40	4 gr. 70	17 gr. 90	26 —

Série D. — Début le 23 mars, avec des souris provenant d'un autre élevage et nées le 2 mai.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans zinc, mâle...	5 gr. 90	4 gr. 70	20 gr. 10	26 jours
Avec zinc, mâle...	6 gr. 40	4 gr. 80	28 gr. 05	34 —
Avec zinc, mâle...	5 gr. 90	4 gr. 60	26 gr. 50	36 —

Série E. — Début le 23 mai, avec des souris provenant du dernier élevage et nées le 2 mai.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans zinc, femelle.	6 gr.	4 gr. 40	14 gr. 40	23 jours
Sans zinc, femelle.	6 gr. 50	4 gr. 70	17 gr. 40	21 —
Avec zinc, femelle.	6 gr. 05	4 gr. 60	19 gr. 80	27 —
Avec zinc, mâle...	6 gr.	4 gr. 70	17 gr. 65	25 —

En comparant ces différents résultats, MM. Bertrand et Benzon ont montré que les animaux, qui ont trouvé du zinc dans leur alimentation, ont vécu plus longtemps que ceux qui n'en ont pas trouvé. L'importance du métal a été telle qu'un dixième et demi à trois dixièmes de milligramme ingérés pendant la durée totale de l'expérience ont suffi à prolonger cette durée de 25 à 50 %.

En 1924, MM. Bertrand et Hiroshi Nakamura ont montré dans une série d'expériences d'un non moins grand intérêt l'importance physiologique comparée du fer et du zinc.

L'importance du fer n'est plus à démontrer. On sait qu'il exerce, en plus de son rôle proprement respiratoire, des actions activantes par les oxydations profondes qu'il déclanche.

MM. Bertrand et Nakamura, en le comparant au zinc, ont constaté que les effets de carence sont plus étendus avec le zinc qu'avec le fer, ce qui les conduisit à penser que le zinc joue un rôle essentiel sur les échanges nutritifs et le développement général de l'individu.

En nourrissant des jeunes souris, les unes avec des aliments sans fer, les autres avec les mêmes aliments additionnés de fer, MM. Bertrand et Nakamura avaient pensé provoquer ainsi des différences de survie considérables, le fer étant reconnu d'une manière universelle comme jouant un rôle de la plus haute importance dans l'entretien de l'organisme. En conséquence, ils ont préparé, comme dans les expériences précédentes, des petits pains cuits au four au préalable minutieusement débarrassés de fer, mais dans lesquels on introduit par la suite du zinc et du fer seulement dans une des moitiés.

Les expériences portèrent sur 33 souris, soumises au régime artificiel, du 21^e au 29^e jour après leur naissance, en prenant les plus grandes précautions pour éviter jusqu'à la fin les contaminations ferrugineuses.

Nous croyons pouvoir donner quelques-uns des résultats.

Série A. — Début le 22 avril, avec des souris nées le 1^{er} avril.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans fer, femelle..	7 gr. 05	4 gr. 88	23 gr. 57	19 jours
Sans fer, mâle....	6 gr. 42	4 gr. 66	18 gr. 41	19 —
Sans fer, mâle....	7 gr. 80	5 gr. 95	24 gr. 75	20 —
Avec fer, mâle....	7 gr. 05	5 gr. 12	23 gr. 27	16 —
Avec fer, mâle....	6 gr. 65	5 gr. 80	21 gr. 72	17 —
Avec fer, femelle..	7 gr. 40	6 gr. 07	28 gr. 76	20 —

Série B. — Début le 28 avril, avec des souris nées le 6 avril.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans fer, mâle....	8 gr. 60	7 gr. 37	25 gr. 26	19 jours
Sans fer, mâle....	7 gr. 35	6 gr. 89	22 gr. 26	17 —
Sans fer, mâle....	7 gr. 50	6 gr. 88	22 gr. 54	19 —
Sans fer, femelle..	8 gr. 05	6 gr. 92	22 gr. 84	19 —
Avec fer, mâle....	8 gr. 20	7 gr. 31	31 gr. 57	19 —
Avec fer, mâle....	7 gr. 25	7 gr. 48	24 gr. 98	19 —
Avec fer, femelle..	7 gr. 32	7 gr. 55	26 gr. 36	19 —
Avec fer, femelle..	7 gr. 53	7 gr. 36	26 gr. 54	17 —

Série D. — Début 26 juillet, avec des souris nées le 30 juin.

	Poids des souris		Aliment consommé	Survie
	Au début	A la mort		
Sans fer, mâle....	6 gr. 32	4 gr. 55	12 gr. 46	16 jours
Sans fer, mâle....	5 gr. 36	4 gr. 35	10 gr. 07	15 —
Sans fer, mâle....	4 gr. 90	4 gr. 45	11 gr. 54	14 —
Avec fer, femelle..	6 gr. 60	5 gr. 33	23 gr. 41	23 —
Avec fer, mâle....	5 gr. 56	6 gr. 07	28 gr. 76	27 —
Avec fer, mâle....	5 gr. 45	4 gr. 82	20 gr. 60	27 —
Avec fer, mâle....	6 gr. 00	5 gr. 26	22 gr. 15	27 —

Dans toutes les autres séries, les résultats furent identiques à ceux des séries A et B. .

Le fer a été comparativement dosé dans les souris soumises au régime sans fer et dans celles soumises au régime avec fer. En opérant sur 10 animaux de chaque sorte, les auteurs ont trouvé en moyenne :

0 mgr. 15 de fer, chez les souris soumises au régime sans fer.

0 mgr. 27 de fer, chez les souris soumises au régime avec fer.

Une notable partie de fer ingéré a donc été résorbée et retenue par les tissus de l'animal. Seules les souris de la série D ont réagi à l'ingestion du fer par une prolongation importante de leur existence ; cette survie ne s'est manifestée que chez les souris séparées de leur mère quelques jours après le commencement du sevrage maternel, lequel a lieu, chez ces animaux le 21^e jour ordinairement.

MM. Bertrand et Nakamura comparant les résultats de ces expériences démonstratives, prouvent ainsi de la manière la plus nette que les effets de la carence ont été plus étendus avec le zinc qu'avec le fer et fournissent ainsi une preuve nouvelle de l'importance physiologique du zinc.

Nous devons l'avouer, nous sommes sans doute un peu loin du phosphore de zinc. Cependant ces observations ont conduit déjà à des résultats si pleins d'intérêt, que nous n'avons pas craint de nous arrêter, un peu longuement peut-être, sur ce chapitre nouveau qui

met bien en évidence, malgré les lacunes, le rôle du zinc en biologie.

Ces considérations, si importantes soient-elles, ne nous apportent aucune réponse à la question que nous nous sommes posée au début de ce chapitre, à savoir si dans la combinaison du phosphore et du zinc ce dernier métal joue un rôle actif ou s'il est introduit inutilement dans l'organisme.

A ce sujet, nous ne pouvons qu'émettre une fragile hypothèse : Dujardin-Beaumetz et le P^r Ch. Bouchard ont attiré l'attention sur ce fait, que l'association de certains médicaments à propriétés corrélatives, bien loin d'être nuisible, augmente parfois dans des proportions très notables l'activité pharmacodynamique de chacun d'eux. Cette remarque importante, ne pouvait-elle pas nous permettre de penser que les propriétés respectives du phosphore et du zinc se trouvent exaltées dans la combinaison de ces deux éléments ? Cette activité thérapeutique semble d'ailleurs confirmée par les résultats des essais qui ont été faits et qui seront l'objet du dernier chapitre de ce travail.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

1^o Action thérapeutique du phosphure de zinc dans l'asthénie.

OBSERVATION I (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

C..., Albert, 45 ans, comptable.

Vient consulter en février 1928. pour une grande fatigabilité, à la fois psychique et physique. Epreuve depuis plusieurs mois, sans incident pathologique initial, une fatigue musculaire considérable, rendant tout effort pénible. Céphalées occipitales tenaces, ayant cédé pendant quelques semaines à un traitement par le cacodylate de soude, qui reste par la suite sans effet, malgré plusieurs reprises de la médication. Anorexie, amaigrissement.

Rien à signaler dans ses antécédents. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Aucun signe objectif. La tension artérielle prise avec l'appareil de Vaquez est de 11-7.

Prend pendant 10 jours 4 granules par jour de phosphure de zinc. Le traitement bien supporté ne produit qu'une légère amélioration. Après huit jours de repos, reprise du traitement à la dose de 6 granules par jour. Le

malade accuse rapidement une amélioration très nette de son état général. Les céphalées ont disparu. L'appétit est revenu. Revu en avril, le malade se considère comme guéri.

OBSERVATION II (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

Mme B..., Jeanne, 37 ans, employée de bureau.

29 mai 1928. — Surmenage intensif, à la suite de préoccupations morales. Perte de l'appétit. Digestions laborieuses. Asthénie considérable, allant jusqu'à rendre parfois tout travail impossible. Etourdissements. Migraines.

Dans les antécédents. — Bronchites fréquentes. Soignée à plusieurs reprises pour anémie.

A l'examen. — Diminution de la respiration au sommet pulmonaire droit. Une radioscopie pratiquée en ville il y a plusieurs mois aurait montré un léger voile du sommet. Tachycardie légère. Creux épigastrique douloureux à la pression. T. A. : 15/9. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht dans le sang sont négatives. Traces indosables d'albumine dans les urines.

La malade prend 6 granules de phosphure de zinc par jour. Au troisième jour du traitement, elle accuse des renvois alliés assez marqués. Le 6^e jour, vomissements; arrêt du traitement pendant 10 jours et reprise aux mêmes doses. Le phosphure de zinc que la malade prend au moment des repas, mais cette fois dans du lait, est très bien supporté. Aucun trouble digestif.

Le 25 juin 1928, la malade retrouve son activité. Les forces reviennent.

OBSERVATION III (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

Mlle G..., Louise, 35 ans, sans profession.

5 juin 1928. — Est amenée à la consultation pour fatigue générale et « *sensation de vide dans la tête* ». La moindre occupation est pour elle rapidement l'occasion de céphalées violentes. Les modifications de son caractère (irritabilité, idées pessimistes, émotivité) ne sont pas sans inquiéter son entourage.

Nous pouvons noter dans ses antécédents une pleurésie sèche dans l'enfance et à 20 ans une arthrite du genou.

Quatre granules de phosphure de zinc par jour pendant 5 jours ; 6 granules les 5 derniers jours. Le 16 juin la malade accuse une amélioration, très nette depuis 2 ou 3 jours. Elle se trouve moins fatiguée. Quelques migraines l'inquiètent encore.

Repos de 8 jours. 8 jours après la reprise du traitement, la malade éprouve une impression de bien-être particulier. Plus de migraines ; spontanément, elle nous avoue avoir retrouvé sa gaieté.

Cette malade, revue en juillet, réclamait la continuation du traitement. Après une suspension de 15 jours, les symptômes du début auraient fait une nouvelle apparition.

OBSERVATION IV (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

D..., Pierre, 24 ans, polisseur.

Juin 1928. — Vient consulter pour amaigrissement et

asthénie. En janvier, fait au cours d'une grippe une congestion pulmonaire. Après un mois de convalescence, cherche à reprendre en mars son travail qu'il abandonne à plusieurs reprises. Accuse depuis plusieurs mois une sensation de fatigue très pénible; le matin même quand le sommeil a été naturel, accablement, aucun ressort.

Réveils multiples au cours de la nuit. Céphalées, douleurs en casque. Amaigrissement de 6 kilos depuis janvier. Anorexie. Digestions lentes. Pyrosis; constipation; ne tousse pas; aucune expectoration.

Dans les antécédents. — Scarlatine, angines fréquentes, entérite.

A l'examen. — On est avant tout frappé par l'air découragé et anxieux du malade; le teint est pâle, les traits sont tirés. L'examen réveille une émotivité particulière.

Appareil respiratoire normal. Une radioscopie et une recherche des bacilles de Kock pratiquées en février dans un dispensaire anti-tuberculeux de son quartier, ont donné un résultat négatif.

Appareil circulatoire. — Tachycardie. Pouls à 90. Quelques extrasystoles. T. A. (Vaquez): 13/7.

Appareil digestif. — Creux épigastrique douloureux à la pression. Cœcum gargouillant. Foie débordant d'un travers de doigt le rebord costal. Hémorroïdes.

Appareil génito-urinaire. — Varicocèle gauche.

Système nerveux. — Réflexes tendineux vifs.

Le malade, soigné à plusieurs reprises par le fer, la kola, la strychnine, sans résultat appréciable, prend pendant 10 jours à partir du 15 juin, 6 granules de phosphure de zinc.

Le 25 juin le malade est heureux de nous annoncer qu'il constate une amélioration très nette. La fatigue est

beaucoup moins marquée. Les céphalées sont moins vives. L'insomnie persiste cependant. Aucun trouble digestif. Le malade accuse en plus une polyurie qui l'inquiète.

Le 16 juillet, après une reprise de la médication, le malade vient réclamer du phosphure de zinc. Céphalées et fatigue sont disparues. Les nuits sont meilleures avec quelquefois réveil au cours de la nuit. A repris 1500 gr. en un mois. Polyurie abondante et claire, dans les derniers jours du traitement.

OBSERVATION V (Personnelle).

P... M., 24 ans, tuberculose du sommet gauche.

Août 1927. — Est rentré d'un sanatorium en avril dernier. Depuis 3 semaines, anorexie complète, quelques sueurs nocturnes profuses. Asthénie. Mis au phosphure de zinc pendant 10 jours. 4 granules les 5 premiers jours, 6 granules les 5 derniers. Le malade accuse une réapparition de ses forces dès le 5^e jour. Revu en octobre, il se sent très amélioré.

OBSERVATION VI (Personnelle).

R... D., 24 ans, ingénieur.

Juillet 1928. — Etat nerveux dépressif, qui dure depuis plusieurs mois. Fatigue extrême; profond ennui. Un dégoût général s'est emparé de lui. Le poids de 67 kg. est tombé à 62 kg. 500. Douleurs musculaires, dans les bras, les jambes. Anorexie.

Aucun signe objectif. Rien dans les antécédents. Le traitement par le phosphure de zinc aux doses habituelles,

amène rapidement une cessation de son état. Au bout de 15 jours l'état général s'améliore, l'appétit reparaît. La gaieté et l'entrain reviennent. En septembre le poids était de 64 kg. 500.

OBSERVATION VII (Personnelle).

Pierre V..., 20 ans, étudiant.

Juillet 1928. — Par suite de surmenage intellectuel, présente des phénomènes de dépression physique et psychique d'une grande acuité. Le moindre travail est rendu impossible par des céphalées violentes et une lassitude générale incoercible. Troubles de la mémoire ayant nécessité l'interruption de ses études en mai dernier. Anémie assez marquée: une numération globulaire donne au mois de juillet 4.000.000 de globules rouges par millimètre cube. Amaigrissement. Troubles digestifs: anorexie, pyrosis, constipation.

Dans ses antécédents : Fièvre typhoïde à l'âge de 15 ans.

Scarlatine, rhumes fréquents.

15 juillet 1928 : On commence le traitement par le phosphore de zinc, associé aux prescriptions alimentaires antidyspeptiques et à la dose de 3 granules à chacun des deux principaux repas. Le 2^e jour, diarrhée. Le traitement est suspendu et repris 3 jours après, à la dose de 4 granules par jour, que le malade prend dans un demi verre de lait. Au bout du 10^e jour, amélioration. Le malade, aux mois d'août et septembre, retenu à Paris pour des raisons personnelles continue le traitement.

Revu en octobre, le malade a repris ses études ; les forces sont revenues ; la psychasténie est disparue. Seul

l'amaigrissement persiste, bien que l'appétit soit assez bon.

OBSERVATION VIII (Personnelle).

Albertine M..., 23 ans, employée de banque.

Septembre 1928. — Vient consulter pour asthénie. Douleurs lombaires violentes surtout le soir. Sommeil agité. Tout effort d'attention devient l'occasion de migraines violentes, que seul le repos calme. Irritabilité. T. A. au Vaquez 10-6.

L'arséniate de strychnine, la liqueur de Fowler, la sérothérapie restent sans effet. La phosphure de zinc détermine rapidement chez la malade une impression de bien-être général, avec accroissement de la puissance musculaire et de l'acuité mentale.

Revue en octobre, la malade ne présentait plus aucun symptôme morbide.

2° Action du phosphure de zinc dans l'aménorrhée et la dysménorrhée.

OBSERVATION IX (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

Mlle V..., Georgette, 20 ans.

Avril 1928. — Vient consulter pour des malaises qui depuis plusieurs mois précèdent et accompagnent le moment de ses règles. Le flux menstruel est très peu abondant (un ou deux jours) régulier. Quelques pertes blanches. Douleurs intenses dans la région lombaire. Migraines violentes.

Réglée à 13 ans. Scarlatine à 15 ans suivie d'albuminurie passagère.

A l'examen, rien d'objectif si ce n'est une pâleur marquée. Poumons et cœur normaux. Urines normales. T.A. (au Vaquez) 10-6.

Plusieurs séries d'injections sous-cutanées de cacodylate de soude sont restées sans effet.

Mise au phosphore de zinc. 4 granules par jour, pendant les 10 jours qui précèdent les règles. Les règles surviennent, accompagnées des mêmes symptômes. La malade au cours du mois de juin reprend le traitement à deux reprises séparées par un intervalle de 10 jours. En juillet les règles apparaissent sans la moindre douleur. Leur quantité restait cependant insuffisante.

La malade n'a pas été revue.

OBSERVATION X (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

Mlle M..., 19 ans, couturière.

21 mars 1928. — Règles peu abondantes, non douloureuses, irrégulières. Réglée à 12 ans, d'une façon assez abondante jusqu'à l'âge de 16 ans. Depuis cette époque a présenté à plusieurs reprises des pertes blanches intermenstruelles. A partir de novembre 1927, à la suite d'une grippe (?) les règles ont diminué notablement et se sont espacées, jusqu'à présenter des retards de 15 et même 20 jours. Asthénie assez marquée. Céphalées.

Rien dans les antécédents.

A l'examen du cœur : dédoublement du 2^e bruit. T.A.

(au Pachon) = 13/6. Poumons normaux. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

La malade prend 6 granules de phosphure de zinc par jour, sans le moindre trouble digestif. Les premières règles réapparaissent à leur date normale. Revue à la fin de juillet : amélioration très nette : les règles sont plus abondantes et présentent une durée plus longue.

OBSERVATION XI (Personnelle).

(Consultation de Médecine de l'Hôpital Lariboisière).

Mme Y..., Lucie 39 ans, sans profession.

31 mai 1928. — Présente depuis trois mois des règles très abondantes, durant 8, 10 et même 15 jours par mois, ayant le caractère de véritables métrorragies, dès que la malade se lève ou se livre à une occupation quelconque.

Examinée il y a une semaine dans un service de gynécologie : l'utérus en position normale était légèrement augmenté de volume, indolore et mobile. Les annexes n'étaient pas perceptibles.

A eu deux enfants, 1 fausse-couche à 25 ans.

L'examen montre une submatité du sommet pulmonaire droit avec diminution de la respiration. T.A. (au Vaquez) 15-9.

Le phosphure de zinc prescrit à plusieurs reprises ne procure à la malade aucune amélioration.

OBSERVATION XII (Personnelle).

Mlle B..., Berthe 17 ans, dactylographe.

En mars 1928 est amenée par sa mère à un de nos amis,

médecin à Paris, pour des douleurs vives, avec congestion intense des seins au moment des règles et lourdeur particulière du petit bassin. Les règles sont très peu abondantes ; la durée de la menstruation est souvent réduite à 24 heures.

T. A. (au Vaquez) = 10,5-6.

Un traitement par l'oxalate de fer, par la liqueur de Fowler, l'extrait d'ovaires n'est suivi d'aucun effet. En mai 1928, la malade prend pendant 10 jours 4 granules de phosphore de zinc. Les règles deviennent plus abondantes, accompagnées cependant des mêmes symptômes du côté des seins ; de plus, quelques douleurs lombaires sont apparues. Le traitement est repris chaque mois pendant 12 jours au moment des règles, à la dose de 6 granules par jour. Nous avons vu la malade au mois de septembre. Les règles ont une intensité normale. La congestion des seins dont elle se plaignait auparavant n'est pas réapparue. Il n'y a plus de douleurs.

OBSERVATION XIII (Personnelle).

Mlle M..., Germaine 18 ans, employée de banque.

Vient consulter en mars le D^r L..., pour des bouffées de chaleur et un arrêt complet du flux menstruel depuis 3 mois. Elle accuse de plus des palpitations cardiaques assez vives et une légère hypertrophie thyroïdienne. Elle a constaté des modifications assez nettes de son caractère, consistant en inégalité d'humeur : elle est tantôt inquiète, surexcitée, sans raison. Se plaint de céphalées, de crampes et de douleurs articulaires, sueurs profuses. Alternatives de rougeur et de pâleur au niveau de la face. Constipation opiniâtre.

Dans les antécédents : Rougeole, grippe, rhumatismes dont il est difficile de préciser la nature, au moment de la formation et qui l'ont obligée à garder le lit pendant un mois.

Père et mère bien portants.

A l'examen. — Légère, hypertrophie thyroïdienne. Tachycardie légère. Le pouls oscille entre 80 et 90. Pas d'exophtalmie et aucun signe oculaire. Tremblement minime. T.A. au Vaquez, 12-7.

Traitée par l'hémato-éthyroïdine, la teinture de belladone. En juin, la malade accuse une amélioration très nette. Plus de palpitations, plus de troubles sécrétoires. L'arrêt des règles persiste et l'inquiète. Mise au phosphore de zinc ; au début la malade est gênée par des renvois alliés qui la poussent à abandonner la médication.

Sur les conseils du Dr L..., se décide à reprendre le traitement. Les granules de phosphore de zinc sont absorbés dans du lait avant les repas. En août les règles réapparaissent. Le traitement est bien supporté sans troubles digestifs. Au mois d'octobre, Mlle M..., se considère comme guérie : *les règles ont repris leur rythme habituel* et l'état général de la malade s'est considérablement amélioré.

OBSERVATION XIV (Personnelle).

Mlle L..., Marthe. 15 ans.

Août 1928. — Régée à 12 ans. Depuis 6 mois règles irrégulières douloureuses. Est souvent obligée de se coucher le premier jour. Coliques s'accompagnant de nausées et de vomissements. Vertiges. Etat général médiocre.

Au bout de quelques jours de traitement par le phos-

phure de zinc, sensation d'euphorie : l'appétit et l'état général s'améliorent.

En août, les règles sont plus abondantes. Quelques nausées.

En septembre deuxième période menstruelle depuis le début du traitement : retard de 8 jours : aucune douleur, aucune nausée.

En octobre : les douleurs ont entièrement disparu. La menstruation est devenue normale.

3° Le phosphure de zinc dans le traitement de l'impuissance virile.

OBSERVATION XV (Personnelle).

L... V., facteur, 40 ans.

Est venu consulter en février 1928 dans le service des voies urinaires de l'Hôpital Lariboisière ; convoqué le 2 juillet à la consultation de médecine, où nous l'avons suivi jusqu'en novembre.

Depuis 8 ans, *impuissance relative*, avec absence presque complète de désirs génitaux. Ce symptôme serait apparu, à la suite d'une forte crise d'hyperchlorhydrie, qui aurait cédé à un traitement de plusieurs mois.

Malade déprimé, inquiet, accusant des céphalées tenaces, occipitales, de violentes douleurs lombaires. Depuis 1922, aucun trouble digestif (exception faite pour une constipation opiniâtre).

Dans ses antécédents, on ne relève aucune maladie vénérienne.

Traité à l'Hôpital Necker en 1923, sans succès, par les

anti-nervins, par le fer, l'arsenic, la strychnine. La galvanisation rythmée aurait été très mal supportée par le malade. A cette époque un examen local de l'appareil génito-urinaire n'a rien montré d'anormal.

En 1924, un traitement par le chlorhydrate d'yohimbine (à la dose de 3 pilules par jour, de 5 milligrammes) provoque au début quelques érections, suivies d'éjaculation douloureuse et accompagnées d'une fatigue considérable. Par la suite, le chlorhydrate d'yohimbine se montre sans effet.

En 1925, à la suite d'une consultation à l'Hôpital Lariboisière, le dosage du glucose dans le sang est pratiqué et donne un chiffre de 1 gr. 50 pour 1.000. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Une diminution du murmure vésiculaire aux deux sommets pulmonaires provoque un examen radiographique des poumons. On trouve une adénopathie hilare à prédominance droite, avec signes de cortico-pleurite des deux sommets.

En février 1928, une réaction de Bordet-Wassermann est de nouveau pratiquée dans le sang, avec résultat négatif.

2 juillet 1928. — Le malade se présente à nous. L'examen montre :

Appareil génito-urinaire. — Testicules normaux. Prostate normale.

Appareil respiratoire. — Légère submatité du sommet droit. Respiration affaiblie et présence de quelques frotements.

Appareil cardio-vasculaire. — Normal. T. A. (au Vaquez) 15/9.

Système nerveux. — Réflexes patellaires et achilléens vifs et égaux. Aucun signe pupillaire.

Appareil digestif. — Creux épigastrique tympanique et douloureux à la pression. Un examen radioscopique en 1925 avait montré le fond gastrique à deux travers de doigt au-dessous de la ligne des crêtes iliaques.

2 juillet 1928. — Nous prescrivons au malade 4 granules de phosphure de zinc pendant deux jours, puis 6 granules pendant les deux jours suivants, et 8 granules à partir du 5^e jour.

15 juillet. — Le malade accuse une amélioration très sensible de son état général. Les céphalées ont diminué d'intensité. La fatigue est moins grande. Son « infirmité » nous dit le malade, devient tout au moins supportable.

18 juillet. — Erection soutenue permettant le coït. Ejaculation précoce, suivie d'aucune fatigue. Le malade accuse de plus de la polyurie avec urines claires.

20 juillet. — Diarrhée abondante avec douleurs abdominales vives, nausées et fièvre.

Repos 10 jours et reprise du traitement aux doses habituelles pendant 15 jours.

Nous avons revu le malade le 22 septembre et le 15 octobre 1928, l'amélioration persistait. L'éjaculation restait cependant précoce.

OBSERVATION XVI (Personnelle).

B... L., métreur, 27 ans.

(Est venu consulter dans le service des voies urinaires de l'Hôpital Lariboisière en avril 1928. Convoqué le 27 mai à la consultation de médecine.)

Se plaint d'*impuissance absolue*, avec absence complète de désirs génitaux. Le début remonte à six mois. A cette époque fit une atteinte grippale légère. Asthénie

marquée. Amaigrissement de 3 kilos. La fatigue est surtout accusée le matin au réveil. Insomnies. Céphalées frontales. Palpitations. La digestion est lente. Constipation.

Rien dans les antécédents.

Examen. — Varicocèle gauche. Testicules normaux. Tachycardie légère, émotive très vraisemblablement. T. A. au Vaquez : 10/6. Creux épigastrique douloureux. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Aucun trouble de l'accommodation à la lumière et à la distance. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

A été traité par le cacodylate de soude (0 gr. 30 tous les 2 jours) sans succès. La médication strychninée a dû être suspendue au bout de quelques jours ; les palpitations s'exagéraient. Le chlorhydrate d'yohimbine ne détermine qu'une amélioration passagère : érections de courte durée, avec éjaculation précoce. Les bromures alcalins, le gardénal sont restés sans effet.

Le malade prend pendant 10 jours 3 granules de phosphure de zinc au repas de midi et 3 au repas du soir. Le 10 juin 1928, l'état général est meilleur, la médication est restée cependant inactive quant à l'impuissance.

Nous prescrivons un repos de 10 jours.

Reprise du traitement : 4 granules les 2 premiers jours, 6 les deux jours suivants, 8 à partir du cinquième jour. 28 juin. — Le malade nous dit avoir eu plusieurs érections à partir du 5^e jour. Coût normal, avec éjaculation un peu lente.

15 juillet. — Le malade nous confirme la persistance de son nouvel état et se considère comme guéri.

OBSERVATION XVII (Personnelle).

H... René, mécanicien, 32 ans.

(Est venu consulter dans le service des voies urinaires de l'Hôpital Lariboisière, en janvier 1928. Convoqué à la consultation de médecine, le 27 mai.)

Depuis plusieurs mois, accuse des *érections insuffisantes*, suivies le plus souvent d'*éjaculation tardive et parfois nulle*. Douleurs légères, sensation de picotement au niveau du méat urinaire au moment des mictions.

Amaigrissement de 2 kilos. Asthénie. Toux avec expectoration. La recherche du B. K. faite à plusieurs reprises dans un dispensaire anti-tuberculeux de son quartier est restée négative. L'examen radiologique a montré quelques lésions discrètes de la base pulmonaire droite.

Antécédents. — Bronchites fréquentes. Blennorragie il y a 4 ans. Pas de chancre.

Examen. — Les organes génitaux sont normaux.

A la base du poumon droit submatité, diminution des vibrations vocales et du murmure vésiculaire. Cœur normal. T. A. 12/7 (au Vaquez).

Traité par le phosphure de zinc aux mêmes doses que précédemment.

14 juin. — Amélioration marquée. Etat général meilleur. Les érections ont été, à partir du 14^e jour du traitement plus fréquentes. L'éjaculation est beaucoup moins tardive.

Le 1^{er} juillet, l'amélioration persistait.

OBSERVATION XVIII (Personnelle).

Z..., manœuvre, 26 ans.

(Est venu consulter dans le service des voies urinaires

de l'Hôpital Lariboisière en février 1928. Convoqué à la consultation de médecine le 24 juin 1928.)

Malade inquiété par un écoulement urétral se présentant le matin sous la forme d'une goutte de liquide transparent reconnu comme étant d'origine prostatique.

Diminution de l'appétit sexuel depuis un an, avec érections fugaces. Aucun antécédent vénérien.

Sujet amaigri. Aucun autre signe objectif. T. A. (au Vaquez) 12/7. Le phosphure de zinc influence favorablement la vie génitale du malade. Son écoulement persistait en juillet.

OBSERVATION XIX (Personnelle).

E..., employé de commerce, 40 ans.

(Est venu consulter dans le service des voies urinaires de l'Hôpital Lariboisière en avril 1928. Convoqué le 31 mai à la consultation de médecine.)

Depuis 6 mois, *impuissance absolue*, aucun désir sexuel, aucune érection. Fatigue intense. Asthénie. Céphalées. Polyurie. Douleurs musculaires.

Antécédents. — Bronchites fréquentes, pas de blennorragie.

Aucun signe objectif. T. A. au Vaquez 12/6.

Le malade vu le 22 juin, le 12 juillet et dernièrement le 12 novembre nous dit avoir quelques érections au cours du traitement. Après quelques jours de repos, l'amélioration constatée ne persiste pas.

OBSERVATION XX (Personnelle).

B... René, 34 ans (consultation de médecine de l'Hôpital Lariboisière).

E. Duceurjoly

7 mai 1928. — Depuis janvier 1925, soigné à plusieurs reprises pour *érections incomplètes fugaces*. Parfois même impuissance absolue, par périodes de plusieurs mois. Douleurs légères au moment de la miction.

Amaigrissement de plusieurs kilos.

Antécédents. — Blennorragie (pas de rétrécissement), pas de chancre. Gastro-entérostomie pour ulcus perforé en 1924. Opéré pour éventration en 1925 ; c'est à partir de cette époque que le malade est devenu impuissant.

Examen. — Sujet anxieux, déprimé.

Organes génitaux normaux. Le frein de la verge est très court. T. A. au Vaquez 11/7. Le foie est un peu gros, douloureux. Aucun trouble du système nerveux. Le Bordet-Wassermann dans le sang est négatif. Les urines sont normales. Traité à plusieurs reprises sans succès, par l'arsenic et la strychnine.

27 mai 1928. — Au 14^e jour de traitement, amélioration très nette. Les érections et l'éjaculation sont normales.

22 juin 1928. — Le traitement repris après 10 jours de repos détermine quelques troubles digestifs. L'ingestion de lait permet la continuation de la médication. Le résultat acquis persiste.

OBSERVATION XXI (Personnelle).

D... L., polisseur, 24 ans.

Consultation de médecine de l'Hôpital Lariboisière.

17 juin 1928. — Vient consulter pour troubles digestifs. Anorexie légère. Pyrosis.

Après bien des réticences et des hésitations, avoue non sans difficulté, qu'il n'a jamais eu le courage de con-

fier sa situation particulière aux différents médecins qu'il a consultés.

Il est « torturé », dit-il, par une impossibilité absolue d'accomplir la fonction génitale. Il s'érige très difficilement, l'érection est toujours incomplète, de très courte durée. Il a très fréquemment des pertes séminales nocturnes, à la suite de rêves érotiques.

Il nous fait une intarissable confession de ses déboires et, en fouillant l'état mental du malade, on constate une émotivité exagérée. Il s'avoue d'un caractère irritable et irascible, d'une inégalité d'humeur qui n'a pas été sans frapper son entourage.

Antécédents. — Rougeole, pneumonie. Son père aurait été atteint, lui aussi, d'impuissance virile dans sa jeunesse.

Examen. — Constitution robuste. L'examen ne montre rien d'anormal. On peut noter seulement un varicocèle gauche ; le testicule gauche est relativement petit.

Nous commençons le traitement par le phosphure de zinc. Au 10^e jour de traitement, le malade éprouve des troubles digestifs (renvois alliacés intenses) sans la moindre amélioration du côté génital. De plus, il accuse la médication d'avoir provoqué chez lui des palpitations violentes, des vertiges, des tendances syncopales. Les bromures alcalins, la belladone, produisent un effet meilleur.

En juillet, nous lui prescrivons du gardénal, à la dose de 10 cgr. pendant 5 jours, 20 cgr. pendant les 10 jours suivants et 5 cgr. pendant les 5 derniers jours. Repos 15 jours et reprise du traitement. Revu en septembre. Le malade est complètement guéri de son impuissance.

OBSERVATION XXII (Personnelle).

B... Bernard, 22 ans, comptable.

Vient consulter en mai 1928 le Dr L..., pour *impuissance absolue*, avec absence complète de désirs génitaux depuis 2 ans. Aucun incident pathologique ne marque le début de cette affection. Le malade n'accuse aucun autre symptôme morbide.

Pas de maladies vénériennes dans ses antécédents.

A l'examen, aucun signe objectif. Urines normales Bordet-Wassermann négatif. T. A. 14/8.

Le phosphure de zinc aux doses habituelles ne provoque chez lui aucune amélioration, seul ou associé aux extraits orchitiques et prostatiques.

En septembre, la situation du malade restait sans changement ; les anti-nervins, le gardénal, n'ont eu aucun effet thérapeutique.

CONCLUSION

Le phosphure de zinc ($P^2 Zn^3$), de par sa constitution chimique et sa facile décomposition en hydrogène phosphoré très assimilable, est une préparation active. La facilité de son administration, son dosage parfait, son inaltérabilité, son fractionnement, sont autant d'avantages qui dictent son emploi là où toute médication phosphorée semble devoir être préconisée.

Le phosphure de zinc, en plus de ses indications dans le rachitisme, jouit d'une efficacité certaine dans le traitement des *asthénies* sans origine bien définie, chez les déprimés, les convalescents, chez « *ces malades chroniques, que tous les médecins connaissent bien et qui font notre désespoir, de ces « patraques » auprès desquels toute notre thérapeutique habituelle se montre inopérante* ».

La dose qui convient est de 4 granules de 0 gr. 004 de phosphure par jour, 2 à chaque repas pendant 10 jours. Repos 10 jours et reprise.

Dans les aménorrhées et les dysménorrhées des jeunes filles, aux mêmes doses le phosphure de zinc semble jouer un rôle actif comme emménagogue indirect.

Enfin, dans l'impuissance génitale chez les neuras-

théniques, les psychasténiques, les déprimés, le phosphore de zinc semble posséder des propriétés aphrodisiaques. Le traitement est de 15 jours. Pendant les 2 premiers jours 4 granules par jour aux repas. Pendant les 3 jours suivants, 6 granules par jour et les 10 derniers jours : 8 granules par jour. Un repos de 10 jours est nécessaire entre deux séries.

Le phosphore de zinc semble tirer son activité de l'association de deux substances à propriétés corrélatives : phosphore et zinc.

Vu : Le Président de la thèse,
LCEPER.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Recteur :
L'Inspecteur d'Académie,
MAURELLET.

BIBLIOGRAPHIE

- TAVERNIER (D^r). — Pourquoi on délaisse le phosphore. Pourquoi on devrait l'employer. Paris, 1898.
- JULES FÉLIX (D^r). — De l'action physiologique et thérapeutique du phosphore pur. Bruxelles, 1881.
- MARTINET (D^r). — Les médicaments. Naud, éditeur. Paris. 1903.
- NICOLAIDI. — Médication phosphorique. Doin, 1904.
- BOUCHARDAT. — Manuel de matière médicale, de thérapeutique et de pharmacie, 1864.
- BERLIOZ. — Manuel de thérapeutique. 1901.
- GUBLER. — Commentaires thérapeutiques du Codex Medicamentarius, 1868.
- TROUSSEAU ET PIDOUX. — Traité de thérapeutique et de matière médicale, 1877.
- DUJARDIN-BEAUMETZ ET YVON. — Formulaire pratique de thérapeutique et de pharmacologie, 1889.
- VIGIER. — Annales de Chimie et de Physique. Sur les phosphures métalliques, 1867.
- De l'emploi thérapeutique du phosphore de zinc (*Bulletin général de Thérapeutique*. Paris, 1868).
- MOUTARD-MARTIN. — Le phosphore de zinc (*Bulletin et Mém. Soc. Thérap.*, 1868-1869).
- VIGIER. — Observation sur l'emploi du phosphore de zinc en thérapeutique (*Bulletin et Mémoires de la Société de Thérapeutique de Paris*, 1875-1876).
- VIGIER ET CURIE. — Quelques mots à propos de la préparation du phosphore de zinc et de son emploi en théra-

peutique (*Bulletin et Mémoires de la Société de Thérapeutique*, 1875-1876 ; *Bulletin général de Thérapeutique*, 1876).

CABORIAU (D^r). — Le surmenage intellectuel et son traitement préventif par l'emploi simultané du phosphore de zinc et de l'arséniate de strychnine. Thèse à la Faculté de Médecine de Paris, 1897.

POUCHET-SOUFFLAND (D^r GABRIELLE). — Contribution à l'étude du rachitisme. Thèse Faculté de Médecine de Paris, 1924.

LE PROGRÈS MÉDICAL, 16 avril 1927.

RAULIN. — Etudes chimiques sur la végétation. Thèse doct. Sciences Phys. Paris, 1870.

JAVILLIER. — Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux. Thèse doct. Sciences naturelles. Paris, 1908.

DELEZENNE. — Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. Thèse doct. ès sciences naturelles. Paris, 1919.

GIAYA. — Le zinc dans l'organisme humain. Thèse pharmacie. Paris, 1920.

BERTRAND ET VLADESCO (G.). — Sur les causes des variations de la teneur en zinc des animaux vertébrés (C. R. Ac. Sciences, 1921).

BERTRAND (G.) ET BENZON. — Sur l'importance du zinc dans l'alimentation des animaux. Expériences sur la souris (C. R. Ac. des Sciences, 31 juillet 1922).

BERTRAND (G.) ET NAKAMURA. — Sur l'importance physiologique comparée du fer et du zinc (C. R. Ac. des Sciences, 21 juillet 1924).

LE FUR (D^r). — L'impuissance génitale et son traitement.

